

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Diabetes mellitus didefinisikan sebagai suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi fungsi insulin dapat disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel beta Langerhans kelenjar pankreas atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin (Anonim, 2005).

Diabetes mellitus merupakan penyakit degeneratif yang menduduki peringkat ke-4 berdasarkan prioritas penelitian nasional. Penyakit degeneratif secara berurutan dari peringkat pertama sampai keenam adalah penyakit kardiovaskuler, serebrovaskuler, geriatrik, diabetes mellitus, rematik dan katarak. Terdapat empat kelompok besar penyakit yang frekuensi dan resiko kejadiannya cukup besar di rumah sakit diantaranya diabetes mellitus, hipertensi, gagal ginjal dan penyakit jantung. Diabetes mellitus juga merupakan suatu penyakit yang sampai saat ini masih belum dapat disembuhkan, tetapi sudah dapat dikendalikan agar tidak terjadi komplikasi dengan dilakukan perawatan selama hidupnya (Tjokroprawiro, 2003).

Berdasarkan data yang ada, diketahui bahwa penyakit diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit yang termasuk ke dalam sepuluh besar penyakit di Indonesia mencapai 5 juta jiwa (Anonim, 2005). Prevalensi diabetes mellitus pada

orang dewasa di seluruh dunia kira-kira sebanyak 4,0% pada tahun 1995, dan diperkirakan akan naik sampai 5,4% pada tahun 2025 (Rubenstein dkk, 2007).

Diabetes mellitus adalah penyakit tidak menular yang akan meningkat jumlahnya di masa yang akan datang. Diantara penyakit degeneratif, diabetes mellitus adalah salah satu diantara penyakit tidak menular yang akan meningkat jumlahnya di masa yang akan datang. Diabetes mellitus menjadi salah satu ancaman bagi kesehatan umat manusia pada abad 21. Data terakhir dari WHO menunjukkan bahwa peningkatan tertinggi jumlah pasien diabetes mellitus di negara Asia Tenggara termasuk Indonesia (Anonim<sup>a</sup>, 2007).

Di Indonesia, dari jumlah 2,5 juta penderita diabetes mellitus pada tahun 1994 akan menjadi lima juta pada tahun 2010. Di Kotamadya Surabaya, angka kejadian beberapa penyakit penyerta DM adalah sebagai berikut: dislipidemia 67%, kelainan saraf 51,4%, penurunan kemampuan seksual 50,9%, gangguan sendi 5,7%, stroke 4,2%, selulitis gangrene 3,8%, dan batu kandung empedu simptomatik 3% (Tjokroprawiro, 2006).

Walaupun diabetes mellitus merupakan penyakit kronik yang tidak menyebabkan kematian secara langsung, tetapi dapat berakibat fatal bila pengelolaannya tidak tepat. Pengelolaan diabetes mellitus memerlukan penanganan secara multidisiplin yang mencakup terapi non-obat dan terapi obat (Anonim, 2005). Diabetes mellitus yang paling banyak ditemukan di Indonesia adalah diabetes mellitus tipe 2 (Subekti, 2004). Penderita DM tipe 2 mencapai 90-95% dari keseluruhan populasi penderita diabetes (Anonim, 2005).

Penatalaksanaan diabetes mellitus mempunyai tujuan akhir menurunkan morbiditas dan mortalitas diabetes mellitus, yang ditujukan untuk mencapai target

yaitu menjaga agar kadar glukosa plasma berada dalam kisaran normal dan mencegah atau meminimalkan kemungkinan terjadinya komplikasi diabetes mellitus (Anonim, 2005).

Penatalaksanaan DM dengan terapi obat dapat menimbulkan masalah-masalah terkait obat yang dialami oleh penderita, merupakan keadaan terjadinya ketidaksesuaian dalam pencapaian tujuan terapi sebagai akibat pemberian obat. Salah satu masalah terkait obat adalah pemilihan obat yang tidak tepat. (Anonim, 2005).

Pemilihan obat yang tidak tepat dapat disebabkan oleh obat yang digunakan tidak efektif, alergi dengan obat yang diberikan, obat kontraindikasi, resisten dengan obat yang digunakan dan penderita menerima kombinasi produk obat yang tidak perlu atau polifarmasi (Anonim, 2005). Sehingga dengan adanya evaluasi ketepatan pemilihan obat dalam penelitian ini, dapat menjadi pertimbangan bagi tenaga kesehatan untuk berhati-hati dalam memberikan obat kepada pasien sehingga tercapai keberhasilan penyembuhan yang optimal.

Berdasarkan dari penelitian sebelumnya tentang gambaran penggunaan obat pada penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten pada tahun 2009 dapat disimpulkan pola penggunaan obat paling banyak menggunakan golongan Sulfonilurea sebanyak 56,5%, golongan biguanid yaitu metformin sebanyak 13%, golongan insulin sebanyak 7,5% dan golongan penghambat glukosidase  $\alpha$  yaitu akarbose sebanyak 3%. Hasil evaluasi ketepatan pemilihan obat antidiabetika adalah 100% tepat indikasi, 90,5% tepat obat, 85% tepat dosis dan 89,7% tepat pasien (Faningrum, 2009).

Berdasarkan hal tersebut diatas maka dilakukan penelitian tentang penggunaan obat pada penderita Diabetes Mellitus tipe 2 di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi untuk mengetahui pengobatan yang diberikan dan mengevaluasi ketepatan pemilihan obat dibandingkan dengan standar yang digunakan. Penelitian dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta karena merupakan rumah sakit terakreditasi. Rumah sakit ini termasuk tipe B pendidikan dan rumah sakit rujukan tertinggi di Surakarta. Selain itu, jumlah pasien diabetes mellitus di rumah sakit tersebut cukup tinggi

### **B. Rumusan Masalah**

1. Bagaimana gambaran penggunaan obat antidiabetes pada penderita diabetes mellitus tipe 2 di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2010?
2. Apakah penggunaan obat antidiabetes yang diberikan pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2010 sudah tepat berdasarkan standar yang digunakan?

### **C. Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui penggunaan obat antidiabetes yang digunakan pada penderita diabetes mellitus tipe 2 di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2010.
2. Untuk mengetahui kesesuaian obat antidiabetes yang diberikan pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2010 sudah tepat berdasarkan standar yang digunakan yaitu PERKENI 2006.

## **D. Tinjauan Pustaka**

### **1. Definisi Diabetes Mellitus**

Diabetes Mellitus (DM) adalah suatu sindroma klinik yang ditandai oleh poliuri, polidipsi dan polifagi disertai peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia (glukosa puasa  $\geq 126\text{mg/dL}$  atau postprandial  $\geq 200\text{mg/dL}$  atau glukosa sewaktu  $\geq 200\text{mg/dL}$ ) bila DM tidak segera diatasi akan terjadi gangguan metabolisme lemak dan protein, dan resiko timbulnya gangguan mikrovaskular atau makrovaskular meningkat (Anonim<sup>b</sup>, 2007).

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitivitas insulin atau keduanya dan menyebabkan komplikasi kronis mikrovaskular, makrovaskular dan neuropati (Sukandar dkk, 2008).

Diabetes mellitus merupakan suatu kelainan metabolik kronis serius yang memiliki dampak signifikan terhadap kesehatan seseorang, kualitas hidup, harapan hidup pasien dan pada sistem layanan kesehatan. Diabetes mellitus adalah kondisi dimana konsentrasi glukosa dalam darah secara kronis lebih tinggi daripada nilai normal (hiperglikemia) akibat tubuh kekurangan insulin atau fungsi insulin tidak efektif. Penyakit ini dikenal sebagai penyakit akibat dari pola hidup modern. Prevalensi diabetes secara menyeluruh sekitar 6% dari populasi, 90% diantaranya diabetes tipe 2 (Subroto, 2006).

Insulin adalah hormon yang disekresi oleh  $\beta$  pulau Langerhans dalam pankreas. Berbagai stimulus melepaskan insulin dari granula penyimpanan dalam sel  $\beta$ , tetapi stimulus yang paling kuat adalah peningkatan glukosa plasma

(hiperglikemia). Insulin terikat pada reseptor spesifik dalam membran sel dan memulai sejumlah aksi termasuk peningkatan ambilan glukosa oleh otot, hati dan jaringan adiposa. Pada DM terdapat kekurangan relatif atau absolut insulin, yang menyebabkan penurunan ambilan glukosa oleh jaringan yang sensitif terhadap insulin dan hal tersebut menyebabkan konsekuensi yang serius (Neal, 2006).

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Guna penentuan diagnosis DM, pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatis dengan bahan darah plasma vena. Penggunaan bahan darah utuh (*whole blood*), vena ataupun kapiler tetap dapat dipergunakan dengan memperhatikan angka-angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO. Sedangkan untuk tujuan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler (Anonim, 2006<sup>a</sup>).

Kriteria diagnosis diabetes mellitus :

- a. Gejala klinik pokok : poliuria, polidipsi dan polifagi.
- b. Gejala lain yang menyertai atau akibat DM : berat badan menurun, kesemutan, gatal, impotensia, pruritus, vulvae dan mata kabur.
- c. Pemeriksaan gula darah : gula darah puasa  $\geq 126\text{mg/dL}$  dan gula darah sewaktu  $> 200\text{mg/dL}$  (Anonim, 2007<sup>b</sup>).

## **2. Klasifikasi Diabetes Mellitus**

### **a. Diabetes Mellitus tipe 1**

Destruksi sel  $\beta$  umumnya menjurus ke arah defisiensi insulin absolut melalui proses imunologik dan idiopatik (Anonim, 2005). Adanya gangguan produksi insulin akibat penyakit autoimun atau idiopatik. Tipe ini sering

disebut *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* atau IDDM karena pasien mutlak membutuhkan insulin (Anonim<sup>b</sup>, 2006).

Gambaran klinisnya adalah saat datang pasien umumnya kurus dan memiliki gejala-gejala serta terdapat infeksi (abses, infeksi jamur, misalnya kandidiasis). Ketoasidosis dapat terjadi, disertai gejala mual, muntah, mengantuk dan takipnea. Pasien membutuhkan insulin (Davey, 2006).

#### b. Diabetes Mellitus tipe 2

DM tipe 2 ini disebut NIDDM (*Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) disebabkan kegagalan relatif sel  $\beta$  dan resistensi insulin (Tjay dan Rahardja, 2007). Bervariasi, mulai yang predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin (Anonim, 2005). Akibat resistensi insulin atau gangguan sekresi insulin. Pada tipe 2 ini tidak selalu dibutuhkan insulin, kadang – kadang cukup dengan diet dan antidiabetik oral. Karenanya tipe ini juga disebut *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* atau NIDDM (Anonim<sup>b</sup>, 2007).

Gambaran klinisnya adalah 80% kelebihan berat badan; 20% datang dengan komplikasi (penyakit jantung iskemik, penyakit serebrovaskular, gagal ginjal, ulkus pada kaki, gangguan penglihatan). Pasien dapat juga dengan poliuria dan polidipsia yang timbul perlahan-lahan. Banyak pasien yang dapat ditangani dengan pengaturan diet dan obat hipoglikemik oral, walaupun beberapa membutuhkan insulin (Davey, 2006).

c. Diabetes mellitus tipe lain meliputi defek genetik fungsi sel  $\beta$ , defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, diabetes karena obat/zat kimia, diabetes karena infeksi dan sindroma genetik lain.

#### d. Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes Mellitus Gestasional (*GDM=Gestational Diabetes Mellitus*) adalah keadaan diabetes atau intoleransi glukosa yang timbul selama masa kehamilan, dan biasanya berlangsung hanya sementara atau temporer. Sekitar 4-5% wanita hamil diketahui menderita *GDM*, dan umumnya terdeteksi setelah trimester kedua (Anonim, 2005).

Faktor risiko terjadinya GDM adalah usia tua, etnik, obesitas, riwayat keluarga, dan riwayat gestasional terdahulu (Schteingart, 2005). Pada umumnya, kadar gula darah kembali normal setelah melahirkan. Namun, GDM meningkatkan resiko DM tipe 2 pada usia lanjut (Rimbawan dan Siagian, 2006).

#### e. Pra-Diabetes

Pra-diabetes adalah kondisi dimana kadar gula darah seseorang berada diantara kadar normal dan diabetes, lebih tinggi dari pada normal tetapi tidak cukup tinggi untuk dikategorikan ke dalam diabetes tipe 2. Penderita pradiabetes diperkirakan cukup banyak, di Amerika diperkirakan ada sekitar 41 juta orang yang tergolong pra-diabetes, disamping 18,2 orang penderita diabetes (perkiraan untuk tahun 2000). Di Indonesia, angkanya belum pernah dilaporkan, namun diperkirakan cukup tinggi, jauh lebih tinggi dari pada penderita diabetes (Anonim, 2005).

Kondisi pra-diabetes merupakan faktor risiko untuk diabetes, serangan jantung dan stroke. Apabila tidak dikontrol dengan baik, kondisi pra-diabetes dapat meningkat menjadi diabetes tipe 2 dalam kurun waktu 5-10 tahun. Namun pengaturan diet dan olahraga yang baik dapat mencegah atau menunda timbulnya diabetes (Anonim, 2005).



### 3. Faktor Risiko dan Gejala Klinik

Faktor resikonya yaitu mempunyai riwayat Diabetes dalam keluarga, Diabetes Gestasional, melahirkan bayi dengan berat badan  $> 4$  kg, kista ovarium (*Polycystic Ovary Syndrome*), IFG (*Impaired fasting Glucose*) atau IGT (*Impaired Glucose Tolerance*). Selain itu, faktor resiko lain meliputi obesitas, umur 20–59 tahun, hipertensi, hiperlipidemia, kurang olah raga dan pola makan rendah serat (Anonim, 2005).

Diabetes seringkali muncul tanpa gejala, tapi ada beberapa gejala yang harus diwaspadai sebagai isyarat kemungkinan diabetes. Selain itu sering pula muncul keluhan penglihatan kabur, koordinasi gerak anggota tubuh terganggu, kesemutan pada tangan atau kaki, timbul gatal-gatal yang seringkali sangat mengganggu (*pruritus*), dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas (Anonim, 2005).

Pada DM Tipe I gejala klasik yang umum dikeluhkan adalah poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan, cepat merasa lelah (*fatigue*), iritabilitas, dan *pruritus* (gatal–gatal pada kulit) (Anonim, 2005).

Pada DM Tipe 2 gejala yang dikeluhkan umumnya hampir tidak ada. DM Tipe 2 seringkali muncul tanpa diketahui, dan penanganan baru dimulai beberapa tahun kemudian ketika penyakit sudah berkembang dan komplikasi sudah terjadi. Penderita DM Tipe 2 umumnya lebih mudah terkena infeksi, sukar sembuh dari luka, daya penglihatan makin buruk, dan umumnya menderita hipertensi, hiperlipidemia, obesitas, dan juga komplikasi pada pembuluh darah dan syaraf (Anonim, 2005).

#### 4. Komplikasi Diabetes Mellitus

##### a. Hipoglikemia

Sindrom hipoglikemia ditandai dengan gejala klinis penderita merasa pusing, lemas, gemetar, pandangan berkunang-kunang, pitam (pandangan menjadi gelap), keluar keringat dingin, detak jantung meningkat, sampai hilang kesadaran. Apabila tidak segera ditolong dapat terjadi kerusakan otak dan akhirnya kematian.

Pada hipoglikemia, kadar glukosa plasma penderita kurang dari 50mg/dl, walaupun ada orang-orang tertentu yang sudah menunjukkan gejala hipoglikemia pada kadar glukosa plasma di atas 50mg/dl. Kadar glukosa darah yang terlalu rendah menyebabkan sel-sel otak tidak mendapat pasokan energi sehingga tidak dapat berfungsi bahkan dapat rusak.

Hipoglikemia lebih sering terjadi pada penderita diabetes tipe 1, yang dapat dialami 1–2 kali perminggu. Dari hasil survei yang pernah dilakukan di Inggris diperkirakan 2–4% kematian pada penderita diabetes tipe 1 disebabkan oleh serangan hipoglikemia. Pada penderita diabetes tipe 2, serangan hipoglikemia lebih jarang terjadi, meskipun penderita tersebut mendapat terapi insulin.

##### b. Hiperglikemia

Hiperglikemia adalah keadaan dimana kadar gula darah melonjak secara tiba-tiba. Keadaan ini dapat disebabkan antara lain oleh stress, infeksi, dan konsumsi obat–obatan tertentu. Hiperglikemia ditandai dengan poliuria, polidipsia, polifagia, kelelahan yang parah (*fatigue*), dan pandangan kabur. Apabila diketahui dengan cepat, hiperglikemia dapat dicegah tidak menjadi parah. Hiperglikemia dapat memperburuk gangguan-gangguan kesehatan

seperti gastroparesis, disfungsi ereksi, dan infeksi jamur pada vagina. Hiperglikemia yang berlangsung lama dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya, antara lain ketoasidosis diabetik (*Diabetic Ketoacidosis*=DKA) dan (Hiperospolar Hiperglikemik State=HHS), yang keduanya dapat berakibat fatal dan membawa kematian. Hiperglikemia dapat dicegah dengan kontrol kadar gula darah yang ketat (Anonim,2005)..

#### c. Komplikasi Makrovaskular

Tiga jenis komplikasi makrovaskular yang umum berkembang pada penderita diabetes adalah penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah otak, dan penyakit pembuluh darah perifer. Komplikasi ini lebih sering pada penderita DM tipe 2 yang umumnya menderita hipertensi, dislipidemia dan kegemukan (Anonim, 2005).

#### d. Komplikasi Mikrovaskular

Komplikasi mikrovaskular biasa terjadi pada penderita diabetes tipe 1. Komplikasi-komplikasi mikrovaskuler, antara lain retinopati, nefropati, dan neuropati. Disamping karena kondisi hiperglikemia, ketiga komplikasi ini juga dipengaruhi oleh faktor genetik (Anonim, 2005).

#### e. Penyakit Mata

Penyakit mata diabetes adalah penyebab tersering hilangnya penglihatan pada orang dewasa usia produktif. Lima puluh persen pasien mengalami *retinopati* setelah 10 tahun menyandang diabetes. Pada stadium awal, dimana pengobatan paling efektif bila dilakukan, tidak ada tanda gejala penglihatan. Skrining retina rutin oleh ahli adalah bagian dari perawatan

diabetes yang baik. Faktor resiko yang bisa dikendalikan diantaranya adalah hipertensi dan merokok (Rubenstein, 2005).

f. Nefropati

Keadaan ini terjadi 15–25 tahun setelah diagnosis pada 35–45% pasien dengan diabetes tipe 1 dan kurang 20% pasien dengan diabetes tipe 2. Lesi awalnya adalah hiperfiltrasi glomerulus (peningkatan laju filtrasi glomerulus) yang menyebabkan penebalan difus pada membran basal glomerulus, bermanifestasi sebagai mikroalbuminuria (albumin dalam urin 30–300mg/hari), merupakan tanda yang sangat akurat terhadap kerusakan vaskular secara umum dan menjadi prediktor kematian akibat penyakit kardiovaskular (Davey, 2006).

g. Neuropati

Keadaan ini terjadi melalui beberapa mekanisme, termasuk kerusakan pada pembuluh darah kecil yang memberi nutrisi pada saat perifer, dan metabolisme gula yang tidak normal (Davey, 2006).

h. Penyakit Jantung Koroner

Penyakit jantung harus dipertimbangkan bila terjadi dispnea dan hiperglikemia yang tidak dapat dicari penyebabnya, bahkan bila gejala–gejala lain angina bersifat atipik atau tidak ada diagnosis jantung koroner jangan dikecualikan pada penderita DM usia muda (Anonim, 2005).

i. Kaki diabetik

Kaki diabetik merupakan manifestasi neuropati kronik yang pada banyak kasus diperberat oleh insufisiensi vaskular dan infeksi. Hilangnya rasa

raba menyebabkan pasien dapat menenggang trauma yang berulang kali dari sepatu yang ketat dan penyanggaan berat badan yang tidak tepat sehingga menimbulkan luka pada kulit, ulserasi pada jaringan dan fraktura (Anonim, 2005).

## **5. Penatalaksanaan Diabetes Mellitus**

Pengelolaan DM dimulai dengan terapi gizi medis dan latihan jasmani selama beberapa waktu (2–4minggu). Apabila kadar glukosa darah belum mencapai sasaran, dilakukan intervensi farmakologis dengan obat hipoglikemik oral (OHO) dan atau suntikan insulin. Pada keadaan tertentu, OHO dapat segera diberikan secara tunggal atau langsung kombinasi, sesuai. Dalam keadaan dekompensasi metabolik berat, misalnya ketoasidosis, stres berat, berat badan yang menurun dengan cepat, adanya ketonuria, insulin dapat segera diberikan. Pengetahuan tentang pemantauan mandiri tanda dan gejala hipoglikemi dan cara mengatasinya harus diberikan kepada pasien, sedangkan pemantauan kadar glukosa darah dapat dilakukan secara mandiri, setelah mendapat pelatihan khusus (Anonim, 2006).

- a. Edukasi pasien: penting untuk mempunyai perawat pribadi, dan edukasi mandiri.
- b. Penilaian klinis: setelah menegakkan diagnosis DM, lakukan terapi komplikasi metabolik akut dan terapi hipoglikemik seumur hidup. Kemudian dilakukan pemeriksaan penglihatan (retinopati dan katarak), sistem kardiovaskular (denyut nadi perifer, tanda–tanda gagal jantung, hipertensi), sistem saraf (neuropati sistem saraf otonom dan saraf sensoris perifer), kaki (ulkus, gangren dan infeksi) dan fungsi ginjal (kreatinin dan albuminuria).

- c. Terapi harus meminimalkan gejala, menghindari komplikasi dan harus memungkinkan pasien menjalani hidup normal. Hal ini membutuhkan edukasi dan dukungan kepada pasien. Usaha memaksimalkan prognosis tergantung pada kontrol glukosa darah secara optimal dan menyingkirkan faktor-faktor resiko kardiovaskular seperti merokok, hipertensi dan hiperlipidemia. Kontrol kadar glukosa yang optimal dengan sendirinya dapat memperbaiki kadar kolesterol, namun apabila kadar kolesterol tetap tinggi setelah ini, terapi penurunan lipid secara agresif dengan statin dapat dilakukan (Davey, 2006).

## 6. Pengobatan Diabetes Mellitus

Ada 5 golongan antidiabetik oral yang dapat digunakan untuk DM dan telah dipasarkan di Indonesia yakni golongan: sulfonilurea, meglitinid, biguanid, penghambat  $\alpha$ -glikosidase dan tiazolidinedion. Kelima golongan ini dapat diberikan pada DM tipe 2 yang tidak dapat dikontrol hanya dengan diet dan latihan fisik saja (Anonim<sup>b</sup>, 2007).

### a. Golongan Sulfonilurea

Golongan obat ini sering disebut sebagai *insulin secretagogues*, kerjanya merangsang sekresi insulin dari granul sel-sel  $\beta$  Langerhans pankreas. Rangsangannya melalui interaksinya dengan *ATP-sensitive K channel* pada membran sel-sel  $\beta$  yang menimbulkan depolarisasi membran dan keadaan ini akan membuka kanal Ca. Dengan terbukanya kanal Ca maka ion Ca akan masuk sel  $\beta$ , merangsang granula yang berisi insulin dan akan terjadi sekresi insulin dengan jumlah yang ekuivalen dengan peptida-C. Sulfonilurea dapat mengurangi klirens insulin di hepar. Pada penggunaan jangka panjang atau dosis yang besar dapat menyebabkan hipoglikemia (Anonim, 2005).

Efek sampingnya hipoglikemia, bahwa sampai koma tentu dapat timbul. Reaksi ini lebih lebih sering terjadi pada pasien usia lanjut dengan gangguan fungsi hepar atau ginjal, terutama yang menggunakan sediaan dengan masa kejang panjang. Reaksi alergi jarang sekali terjadi, mual, muntah, diare, gejala hematologik, susunan saraf pusat, mata (Anonim, 2005).

b. Golongan Meglitinid

Repaglinid dan nateglinid merupakan golongan meglitinid, mekanisme kerjanya sama dengan Sulfonilurea tetapi struktur kimianya sangat berbeda. Golongan ini merangsang insulin dengan menutup kanal K yang *ATP-independent* di sel  $\beta$  pankreas (Anonim, 2005).

Pada pemberian oral absorpsinya cepat dan kadar puncaknya dicapai waktu 1 jam. Masa paruhnya 1 jam, karenanya harus diberikan beberapa kali sehari, sebelum makan. Metabolisme utamanya di hepar dan metabolitnya tidak aktif sekitar 10% dimetabolisme di ginjal. Pada pasien dengan gangguan fungsi hepar atau ginjal harus diberikan secara hati-hati. Efek samping utamanya hipoglikemia, gangguan saluran cerna dan reaksi alergi (Anonim, 2005).

c. Golongan Biguanid

Biguanid merupakan suatu antihiperglikemik, tidak menyebabkan rangsangan sekresi insulin dan umumnya tidak menyebabkan hipoglikemia. Metformin menurunkan produksi glukosa di hepar dan meningkatkan sensitifitas jaringan otot dan adipose terhadap insulin (Anonim, 2005).

Efek sampingnya hampir 20% pasien dengan metformin mengalami mual, muntah, diare. Tetapi dengan menurunkan dosis keluhan-keluhan tersebut segera

hilang (Anonim, 2005). Biguanid meningkatkan kepekaan reseptor insulin, sehingga absorpsi glukosa di jaringan perifer meningkat dan menghambat glukoneogenesis dalam hati dan meningkatkan penyerapan glukosa di jaringan perifer (Tjay, 2007).

d. Golongan penghambat  $\alpha$ -glukosidase

Obat golongan penghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase ini dapat memperlambat absorpsi polisakarida, dekstrin dan disakarida diintestin. Obat ini bekerja dengan mengurangi absorpsi glukosa di usus halus sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Acarbose tidak menimbulkan efek samping glikoglikemia. Efek samping yang sering ditemukan ialah kembung, flatulens, atau tinja lembek (Anonim, 2007<sup>a</sup>).

e. Golongan Tiazolidinedion

Tiazolidinedion berkaitan pada *peroxisome proliferators activated receptor gamma* (PPAR $\gamma$ ) suatu reseptor inti sel otot dan sel lemak. Pada jaringan adiposa PPAR $\gamma$  mengurangi keluarnya asam lemak menuju ke otot sehingga dapat mengurangi resistensi insulin. Senyawa ini dapat meningkatkan sensitifitas insulin melalui peningkatan AMP kinase yang merangsang transport glukosa ke sel dan meningkatkan oksidasi asam lemak. Jadi, agar obat dapat bekerja harus tersedia insulin (Anonim, 2005).

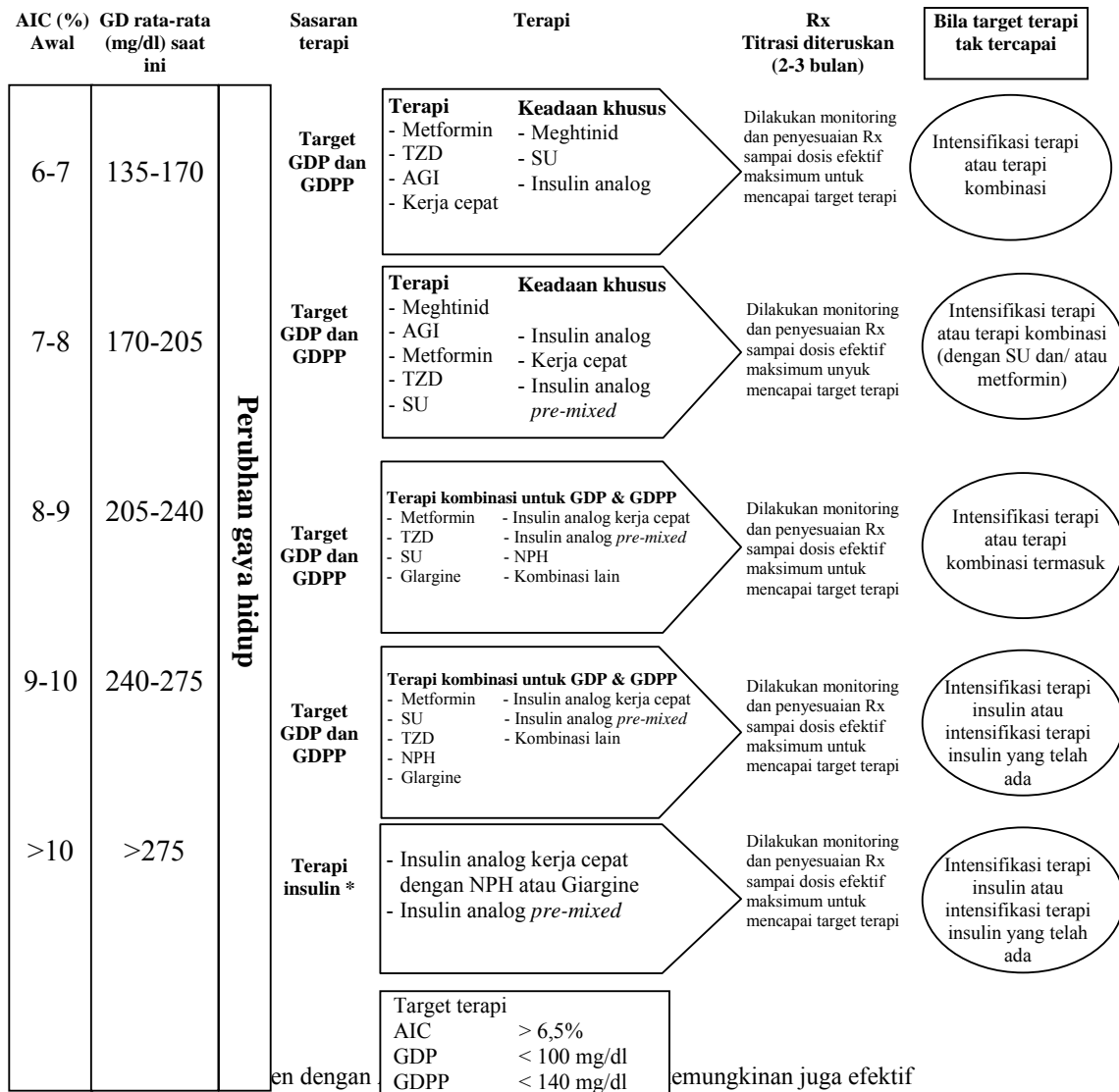
Efek samping antara lain, peningkatan berat badan, edema, menambah volume plasma dan memperburuk gagal jantung kongestif. Edema sering terjadi pada penggunaannya bersama insulin. Kecuali penyakit hepar, tidak dianjurkan pada gagal jantung kelas 3 dan 4 menurut klasifikasi *New York Heart Association*. Hipoglikemia pada penggunaan monoterapi jarang terjadi (Anonim, 2005).



**Tabel 1. Penggunaan Obat Hipoglikemik Oral Menurut Pedoman PERKENI 2006**

Golongan	Generik	Nama Dagang	mg/tab	Dosis Harian	Lama kerja	Frek/ hari	Waktu
Sulfonilnurea	Klorpropamid	Diabenese	100-250	100-500	24-36	1	Sebelum makan
	Glibenklamid	Daonil*	2,5-5	2,5-15	12-24	1-2	
	Glipizid	Minidiab	5-10	5-20	10-16	1-2	
		Glukotrol-XL	5-10	5-20	12-16***	1	
	Glikazid	Diamicron	80	80-320	10-20	1-2	
		Diamicron-MR	30	30-120	24	1	
	Glikuidon	Glurenorm	30	30-120	6-8	2-3	
	Glimepirid	Amaryl*	1,2,3,4	0,5-6	24	1	
		Gluvas	1,2,3,4	1-6	24	1	
		Amadiab	1,2,3,4	1-6	24	1	
		Metrix	1,2,3,4	1-6	24	1	
Glinid	Repaglinid	NovoNorm	0,5,1,2	1,5-6	-	3	Tidak tergantung jadwal makan
	Nateglinid	Starlix	120	360	-	3	
Thiazolidindione	Rosiglitazon	Avandia	4	4-8	24	1	
	Pioglitazon	Actos*	15,30	15-45	24	1	Bersama suapan pertama
		Deculin	15,30	15-45	24	1	
Penghambat Glukosidase $\alpha$	Acarbose	Glucobay	50-100	100-300		3	Bersama suapan pertama
Biguanid	Metformin	Glucophage*	500-850	250-3000	6-8	1-3	Bersama atau sesudah makan
		Glumin	500	500-3000	6-8	2-3	
	Metformin XR	Glucophage-XR*	500-750				
		Glumin-XR	500	500-2000	24	1	
Obat Kombinasi Tetap	Metformin+ Glibenklamid	Glucovance*	250/1,25 500/2,5 500/5	Total glibenklamid 20mg/ Hari	12-24	1-2	Bersama/ sesudah makan
	Rosiglitazone + Metformin	Avandament	2mg/ 500mg 4mg/ 500mg	8mg/ 2000mg (dosis max)	12	2	
	Glimepirid+ Metformin	Amaryl-M**	1 mg / 250 mg / 2 mg / 500mg	1 mg / 250 mg / 2 mg / 500mg	-	2	
	Rosiglitazone + Glimepirid	Avandaryl**	4 mg / 1 mg 4 mg / 2 mg 4 mg / 4 mg	8mg/4mg (dosis max)	24	1	Bersama/ sesudah makan pagi

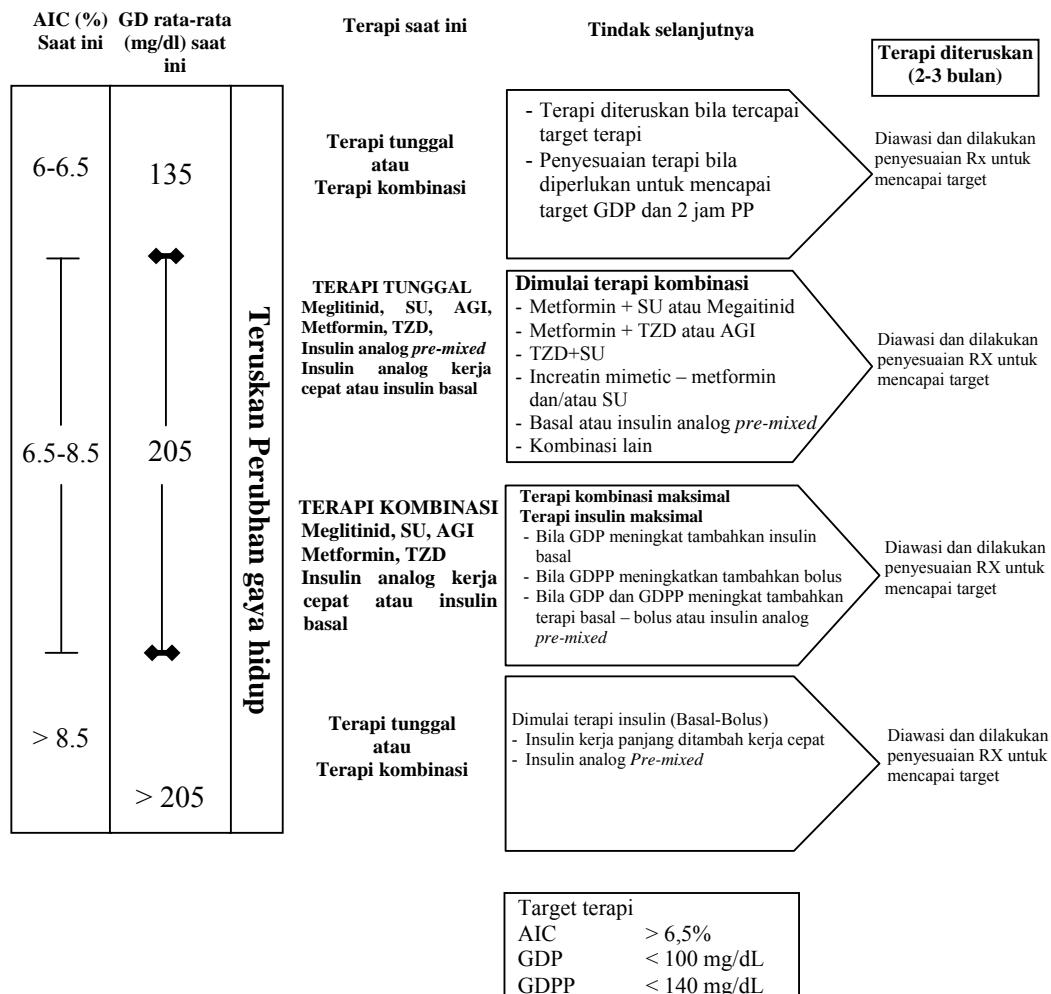
Keterangan :      \* : Produk orisinil  
                              \*\* : Belum beredar di Indonesia  
                              \*\*\* : Kadar plasma efektif terpelihara selama 24 jam



Singkatan:

A1C = Hemoglobin A1c; AGI= $\alpha$ -glucosidase inhibitor; GD = Glukosa darah; HDL = *High-density lipoprotein*, GDPT = Glukosa darah puasa terganggu; TGT = Toleransi glukosa terganggu; TGM = Terapi gizi medis; TTGO = Tes toleransi glukosa oral; PPG = *Post prandial glucose*, Rx = Terapi; SU = Sulfonilurea, TZD = Thiazolidindion, DMG = Diabetes melitus gestasional, GDP = Glukosa darah puasa; GDPP = Glukosa darah 2 jam PP

**Gambar 1. Algoritma pengelolaan DM tipe-2 yang belum mendapat terapi (Perkeni, 2006).**



Singkatan:

A1C = Hemoglobin A1c; AGI= $\alpha$ -glucosidase inhibitor; GD = Glukosa darah; HDL = *High-density lipoprotein*; GDPT = Glukosa darah puasa terganggu; TGT = Toleransi glukosa terganggu; TGM = Terapi gizi medis; TTGO = Tes toleransi glukosa oral; PPG = *Post prandial glucose*, Rx = Terapi; SU = Sulfonilurea, TZD = Thiazolidindion, DMG = Diabetes melitus gestasional, GDP = Glukosa darah puasa; GDPP = Glukosa darah 2 jam PP

**Gambar 2. Algoritma Upaya Mempertahankan Target Terapi DM Tipe 2 (Anonim<sup>a</sup>, 2006)**